

Опыт применения лоратадина у беременных с зудящими дерматозами

К.Н. Монахов, Н.А. Холодилова

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, корп. 4

Представлены результаты обследования 64 беременных женщин, страдающих аллергодерматозами. Приведены результаты исследования эффективности, переносимости и безопасности применения препарата лоратадин у беременных женщин, больных аллергодерматозами.

Ключевые слова: **аллергодерматозы, беременность, препарат лоратадин, антигистаминные средства.**

Контактная информация: cholnatalex23@rambler.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (3): 123—127.

The experiment of using loratadinum in pregnant women with pruritic dermatoses

K.N. Monakhov, N.A. Kholodilova

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg
Lev Tolstoy str., 6/8, bldg 4, St. Petersburg, 197022, Russia

Results of examination of 64 pregnant women with allergic dermatosis. Provides results of the efficacy, tolerance and safety study of the loratadinum drug in pregnant women with allergic dermatosis.

Key words: **allergic dermatosis, pregnancy, loratadinum drug, antihistamines.**

Corresponding author: cholnatalex23@rambler.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 3: 123—127.

■ В последнее время наиболее распространенными заболеваниями кожи, с которым приходится сталкиваться практическому врачу, являются аллергодерматозы. Аллергические заболевания представляют серьезнейшую проблему практического здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, аллергические заболевания по распространенности занимают третье место. Распространенность аллергии в мире составляет от 10 до 40%. Уровень распространенности аллергических заболеваний в России составляет от 15 до 35% [1].

Наряду с ростом заболеваемости аллергодерматозами отмечается и увеличение доли беременных среди данных пациентов.

К наиболее частым аллергодерматозам, которые встречаются у беременных, относятся: атопический дерматит и экзема (70%), крапивница (20%), зуд беременных и полиморфный дерматоз беременных.

20% беременных пациенток отмечают обострение уже существующего дерматоза с типичной клинической картиной. Остальные 80% — проявления заболевания впервые или после длительной ремиссии (например, с детства) [2].

Согласно данным современной литературы ухудшение течения дерматоза на фоне беременности происходит в подавляющем большинстве случаев (50—61%) [3].

Срок беременности, на котором происходит ухудшение кожного заболевания, является спорным вопросом. Одно исследование показывает, что случаи обострения уменьшаются по мере развития беременности — из 29 беременных 9 сообщили об ухудшении в первые 10 нед., 12 беременных — на сроке 10—20 нед., 4 беременные — в промежутке между 20-й и 30-й неделями беременности, 1 беременная указала на ухудшение процесса на сроке между 30-й неделей и родами, а 3 женщины отметили ухудшение в послеродовом периоде [3]. Однако исследование других ученых показывает иные цифры: из 72 беременных с атопическим дерматитом у 17 обострение развивалось в I триместре, у 32 — во II триместре и у 23 — в III триместре [4].

Обострение дерматозов на фоне беременности обусловлено многофакторными механизмами, в том числе их сочетанием:

- иммунопатологическими реакциями с выделением цитокинов (интерлейкинов — IL-4, IL-10) и других медиаторов воспаления под действием прогестерона. При гестации происходит ряд изменений, направленных на сохранение беременности и предотвращение отторжения плода. К таким изменениям относятся в первую очередь усиление гуморального иммунитета и продукции Th2-цитокинов (IL-4, IL-10). Под действием IL-10, высокого уровня эстрогенов и простагландина E_2 происходит угнетение клеточного звена иммунитета и продукции

Th1-цитокинов (IL-2, интерферон- γ , IL-12). Кроме того, на угнетение клеточного иммунного ответа и развитие физиологической иммуносупрессии влияет повышенный уровень прогестерона, кортизола и хорионического гонадотропина человека. Влияние прогестерона заключается в преобразовании Th0- в Th2-клетки [5];

- обострением и нарушением процессов пищеварения и всасывания, что является источником поступления во внутренние среды организма различных групп триггерных факторов воспаления и зуда (истинная пищевая аллергия, недостаточность пищеварительных ферментов, паразитарные болезни, дискинезии билиарной системы с нарушением биохимизма желчи, задержка стула на 2—3 дня и др.);
- вертебральными дисфункциями в позвоночнике, приводящими к нарушению ангионейротрофических процессов в коже соответствующих дерматомов (вазодилатация венозных сосудов, спазм артериальных сосудов кожи);
- нейроэндокринной дисрегуляцией;
- психогенными факторами;
- нарушением кожного барьера за счет изменения во время беременности метаболизма основных жирных кислот (недостатком γ -линоленовой кислоты) [6].

S. Hellerström и H. Lidman отметили неблагоприятное влияние беременности на течение атопического дерматита, что, по мнению авторов, было связано с адсорбцией токсичных субстанций из эндометрия и эндогенными аллергическими реакциями [7].

Показано, что токсикоз беременных является дополнительным сенсибилизирующим фактором у пациенток, склонных к аллергии [8].

Кроме того, во время беременности происходит усиление кровотока в коже, что предрасполагает ее к зуду и отекам [9].

Доминирующим симптомом при аллергодерматозах, негативно сказывающимся на качестве жизни и социальной активности пациенток, является кожный зуд. Зуд кожи влияет на психоэмоциональный комфорт беременной женщины, что может негативно отразиться как на течении самой беременности, так и на здоровье плода.

Данные состояния требуют активной терапии, которая на фоне гестации должна быть эффективной и безопасной, хорошо переноситься пациентками и влиять на качество жизни. Важное место в лечении аллергических заболеваний занимают антигистаминные препараты, что определяется ведущей ролью гистамина в патогенезе большинства симптомов аллергии.

Однако назначение антигистаминных препаратов у беременных с аллергодерматозами является неоднозначным вопросом. Одни авторы рекомендуют при необходимости в них начинать терапию с препаратов

первого поколения, а другие считают, что применение данных фармакологических препаратов на фоне беременности в целом представляется относительно безопасным, включая препараты последнего поколения, такие как цетиризин.

Цель исследования: оценить эффективность, безопасность и переносимость антигистаминного препарата кларитин у беременных женщин с аллергодерматозами.

Материал и методы

Обследованы 64 беременные женщины с аллергодерматозами на сроке беременности от 8 до 39 недель. Возраст беременных колебался от 21 года до 40 лет. Диагноз подтверждался на основании анамнеза и клинической картины заболевания.

Перед началом лечения и в процессе лечения и наблюдения проводилась клиническая оценка состояния больных, включающая:

- анкетирование пациенток, анализ обменных карт;
- определение индексов EASI и SCORAD;
- оценка дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ);
- общеклинические обследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) 1 раз в 2 мес.

Обследование проводилось 1 раз в 2 нед. на протяжении всей беременности.

Препарат кларитин, являющийся антигистаминным препаратом второго поколения (действующее вещество лоратадин), назначался пациенткам при обострении дерматоза 1 раз в день не более 7 дней на фоне ежедневного использования патогенетической терапии дерматоза.

Для оценки безопасности препарата кларитин для плода трехкратно проводилось ультразвуковое исследование плода на протяжении всей беременности (в I, II и III триместрах), в ходе которого оценивались рост и развитие плода (соответствие его срокам беременности), состояние его внутренних органов.

На проведение исследования получено разрешение этического комитета.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным современной литературы и нашим наблюдениям, у пациенток с аллергодерматозами при наступлении беременности в большинстве случаев происходит ухудшение кожного процесса в первые недели беременности.

В связи с тем что при обострении аллергодерматозов определяет ситуацию в большей степени гистамин, оправданно назначение системных антигистаминных препаратов. Выбор антигистаминного препарата для лечения дерматозов на фоне беременности оказался непростой задачей, поскольку у данной группы пациенток препарат должен быть доста-

точно эффективным, а также обладать высоким профилем безопасности. В своем выборе мы остановились на препарате кларитин (лоратадин). По данным литературы, лоратадин — препарат, эффективность которого доказана в клинических исследованиях, обладает доказанным действием в отношении как респираторных симптомов аллергических заболеваний [10], так и кожного зуда [11]. Препарат показал свою эффективность и безопасность при лечении таких заболеваний, как аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, хроническая идиопатическая крапивница и другие кожные заболевания аллергического происхождения.

Безопасность препарата подтверждена исследованиями, в частности, исследование, включавшее 292 беременных женщин, принимавших лоратадин, не выявило повышенного риска серьезных пороков развития по сравнению с общей популяцией (Шведский медицинский реестр) [12]. Исследование Motherisk, в котором изучали исходы беременности у 161 женщины, принимавшей лоратадин, подтвердило безопасность данного препарата для плода [13]. Другое исследование, в ходе которого сравнивалась группа из 210 беременных женщин, принимавших лоратадин, с группой из 267 женщин, принимавших другие антигистаминные препараты, и группой контроля из 929 женщин, не выявило негативных эффектов лоратадина [14].

Тем не менее анализ Шведского медицинского реестра показал повышенный риск гипоспадии у мальчиков [15]. Однако данные не были подтверждены дальнейшими исследованиями [16, 17]. Недавний крупный метаанализ не подтвердил связи между лоратадином и возникновением гипоспадии [18]. Целью метаанализа была оценка корреляции приема лоратадина беременными с риском развития гипоспадии у потомства. Исследователи изучили статьи, опубликованные в период с января 1989 г. по август 2007 г. Поиск осуществляли по базам данным MEDLINE, OVID, EMBASE, SCOPUS и др. Среди 1402 потенциально соответствующих заголовков статей авторы нашли 3 публикации исследований «случай-контроль» и 7 когортных исследований, в которых сообщалось о случаях гипоспадии или других врожденных пороков развития у потомства женщин, которые принимали во время беременности лоратадин. Вместе с этими данными в метаанализ были включены данные о 453 053 новорожденных мальчиках в Бразилии, Канаде, Дании, Израиле, Италии, Швеции, Великобритании и США. Показано, что из 2694 младенцев мужского пола, родившихся у женщин, принимавших лоратадин, лишь у 39 (1,4%) отмечалась гипоспадия. Из 450 413 младенцев мужского пола, родившихся у женщин, не принимавших лоратадин, гипоспадия была отмечена у 4231 (0,9%). Таким образом, было показано, что применение лоратадина в период беременности не приводит к значительному

увеличению риска возникновения гипоспадии у мужского потомства [18].

В ходе нашего исследования были получены следующие результаты.

Из 64 беременных, находившихся под нашим наблюдением, у 38 был диагностирован атопический дерматит, причем у 1/3 пациенток — среднетяжелого и тяжелого течения (индекс SCORAD 40—60%). 15 пациенток обратились за консультацией в связи с обострением экземы кистей, у 7 женщин была диагностирована крапивница. Трех пациенткам при обследовании был поставлен диагноз зуд беременных и у 1 выявлен полиморфный дерматоз беременных.

У абсолютного большинства больных (52) наступление беременности привело к развитию обострения дерматоза. У 12 пациенток кожное заболевание возникло впервые или после длительной стойкой ремиссии. Все беременные, включенные в исследование, находились в фазе обострения заболевания.

Интенсивность кожного зуда при первичном осмотре практически у всех обследуемых была высокой. Дерматологический индекс качества жизни при первичном осмотре варьировал от 11 до 28.

Всем пациенткам назначался антигистаминный препарат кларитин по 1 таблетке в сутки, не более 7 дней на фоне ежедневного использования средств базового ухода за кожей.

После терапии практически у всех пациенток удалось добиться положительных результатов.

У большинства пациенток с атопическим дерматитом и экземой кистей через 2 нед. терапии значительно снизились индексы SCORAD и EASI соответственно. В дальнейшем индексы неуклонно снижались и к концу исследования достигли 0, свидетельствуя о том, что у большинства больных к этому времени патологический процесс разрешился полностью.

У пациенток с крапивницей удалось добиться предотвращения появления новых волдырей и развития стойкой ремиссии.

В группе пациенток с зудом беременных и полиморфным дерматозом беременных через 2 нед. после

использования препарата кларитин кожный зуд снизился с 3,7 до 1,3. К окончанию исследования кожный зуд перестал беспокоить абсолютное большинство пациенток (средний показатель 0,6).

На фоне приема препарата установлено повышение качества жизни беременных. Уже через 2 нед. после начала терапии ДИКЖ уменьшился более чем в 2 раза (с 15,4 до 7,1). В дальнейшем (на протяжении последующих 2 нед. все больные отмечали продолжение улучшения состояния кожи) ДИКЖ продолжал снижаться (до 3,3).

При анализе протоколов ультразвукового исследования плода с целью оценки безопасности исследуемого препарата ни в одном случае не было выявлено пороков развития плода и врожденных аномалий.

Заключение

При наступлении беременности у большей части пациенток отмечается ухудшение течения аллергодерматозов, а у определенной доли беременных подобные заболевания возникают впервые в жизни. Лечение аллергодерматозов на фоне беременности является довольно сложной задачей. Это связано с малоизученностью данного вопроса в целом и отсутствием четких рекомендаций по лечению данной группы заболеваний у беременных. Многие лекарственные средства, используемые для лечения аллергодерматозов, не разрешены к применению у беременных, поэтому важной задачей представляется определение эффективных и допустимых методов лечения этих заболеваний на фоне гестации.

Использование антигистаминного препарата кларитин у пациенток с аллергодерматозами во время беременности позволило в абсолютном большинстве случаев добиться стойкой практически полной медикаментозной ремиссии заболевания и значительно улучшить качество их жизни.

Проведенное нами исследование позволяет рекомендовать препарат кларитин как безопасное и эффективное средство, которое может использоваться в лечении беременных, страдающих аллергодерматозами. ■

Литература

1. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T. et al. The World Allergy Organization White Book on Allergy (Update). 2013.
2. Păunescu M.M., Feier V., Păunescu M. et al. Dermatoses of pregnancy. *Acta Dermatoven-erol Alp Panonica Adriat* 2008; 17 (1): 4—11.
3. Kemmett D. The influence of menstrual cycle and pregnancy on atopic dermatitis. D. Kemmett, M.J. Tidman. *Br J Dermatol* 1991; 125 (1): 59—61.
4. Vaughan Jones S.A., Hern S., Nelson-Piercy C. et al. A prospective study of 200 women with dermatoses of pregnancy correlating clinical findings with hormonal and immunopathological profiles. *Br J Dermatol* 1999; 141 (1): 71—81.
5. Kashirskaya E.N. Atopicheskiy dermatit i beremennost (Osobennosti kliniki, gormonalno-metabolicheskoy perestroyki, taktika vedeniya beremennyih kak pervichnaya profilaktika atopicheskogo dermatita u detey): Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ekaterinburg, 1998. [Каширская Е.Н. Атопический дерматит и беременность (Особенности клиники, гормонально-метаболической перестройки, тактика ведения беременных как первичная профилактика атопического дерматита у детей): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 1998.]

6. Kochergin N.G. Osobennosti kozhnoy patologii pri beremennosti // Ros. zhurn. kozh. i venerich. bolezney 2002; 1: 33—36. [Кочергин Н.Г. Особенности кожной патологии при беременности. Рос журн кож и венерич болезней 2002; 1: 33—36.]
7. Hellerström S. Studies of Besnier's prurigo (atopic dermatitis). S. Hellerström, H. Lidman. Acta Derm Venereol 1956; 36: 11—22.
8. Klinicheskaya allergologiya i immunologiya. Rukovodstvo dlya praktikuyuschih vrachej / pod red. L.A. Goryachkinoy, K.P. Kashkina. M: Miklosh, 2011; 432. [Клиническая аллергология и иммунология. Руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. М: Миклош 2011; 432.]
9. Wojnarowska F. The skin in pregnancy. Oxford textbook of medicine: Fourth edition / ed. by D.A. Warell et al. Vol. 1. New York: Oxford University Press, 2006.
10. Kaiser H.B., Gopalan G., Chung W. Loratadine provides early symptom control in seasonal allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2008; 29 (6): 654—8.
11. Roman I.J., Kassem N., Gural R.P. et al. Suppression of histamine-induced wheal response by loratadine (SCH 29851) over 28 days in man. Ann Allergy 1986; 57: 253—6.
12. Källén B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. J Matern Fetal Neonatal Med 2002; 11 (3): 146—52.
13. Moretti M.E., Caprara D., Coutinho C.J., Bar-Oz B., Berkovitch M., Addis A. et al. Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: a multicentre study. J Allergy Clin Immunol 2003; 111 (3): 479—83.
14. Diav-Citrin O., Shechtman S., Aharonovich A., Moerman L., Arnon J., Wajnberg R. et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled study. J Allergy Clin Immunol 2003; 111 (6): 1239—43.
15. Kallen B., Olausson P.O. Monitoring of maternal drug use and infant congenital malformations. Does loratadine cause hypospadias? Int J Risk Saf Med 2001; 14: 115—9.
16. So M., Bozzo P., Inoue M., Einarson A. Safety of antihistamines during pregnancy and lactation. Canadian Family Physician. 2010; 56: 427—9.
17. Gilboa S.M., Strickland M.J., Olshan A.F., Werler M.M., Correa A., National Birth Defects Prevention Study. Use of antihistamine medications during early pregnancy and isolated major malformations. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2009; 85 (2): 137—50.
18. Schwarz E.B., Moretti M.E., Nayak S., Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Drug Saf 2008; 31 (9): 775—88.

об авторах:

К.Н. Монахов — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

Н.А. Холодилова — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье